Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg-Lahn
(Direktor: Prof. Dr. Klapp).

Ueber die Wirkung neuer Kreislaufmittel auf den Glykogengehalt der Leber

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN
DER HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER PHILIPPS-UNIVERSITÄT ZU MARBURG

vorgelegt von

KONRAD BRINKSCHMIDT
aus Si Torang auf Sumatra

Marburg (Lahn) 1938
Buchdruckerei Hermann Bauer

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg am 8. Juli 1938.

Referent: Dozent Dr. Baumann.

Korreferent: Prof. Dr. Klapp.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Schon viel früher, als man allgemein annimmt, ist auf die Bedeutung des Glykogengehaltes der Leber für die Leberzellfunktion hingewiesen worden. Insbesondere von chirurgischer Seite ist dieser Zusammenhang erkannt worden, und aus diesen Erkenntnissen wurden auch therapeutische Nutzanwendungen gezogen. So schreibt der Chirurg v. Brackel (11) 1913 in seiner Arbeit über die akute gelbe Leberatrophie im Anschluß an die überstandene Chloroformnarkose wörtlich:

„Einem allgemein anerkannten Naturgesetz zur Folge sind wir berechtigt es anzunehmen, daß auch den Leberzellen eine Schutzwehr beigegeben ist, um sich selbst bis zu einem gewissen Grade während ihrer Funktion gegen die allgemeine Giftigkeit der Stoffe, mit denen sie in den Kampf treten müssen, zu schützen.

Ich glaube nicht fehlzugehen, wenn ich diesen Eigenschutz der Leberzellen in dem ihnen normaliter beigegebenen Glykogengehalt suche.

Wir wissen, daß das Glykogen als animalisches Amylum in amorphen Massen die Kerne der Leberzellen umlagert, daß reichliche Aufnahme von Amylum, Milch, Frucht- und Rohrzucker den Glykogengehalt steigern, während reine Eiweiß- und Fettkost ihn herabsetzt und der Hungerzustand ihn völlig unterdrückt (Landois).

Wenn nun durch irgendeinen physiologischen Vorgang — zu einem solchen müssen wir den Hungerzustand rechnen — der Glykogengehalt der Leberzellen abnimmt, so müssen die Zellen selbst eine Funktionsbehinderung erfahren und ihre Widerstandsfähigkeit wird eine ganz andere sein, als wenn sie sich in der normalen Vollkraft ihres Glykogengehaltes befinden. Da wir nach Arnheim zudem wissen, daß die Leberzellen unter dem Einfluß von Chloroform ihren Glykogengehalt einbüßen, so können wir annehmen, daß bei einer physiologischen Verminderung desselben das Chloroform die letzten Spuren des Glykogens tilgt und dann direkt auf den Zellkörper schädigend in Wirkung tritt. Pathologisch-anatomisch läßt sich dieses nach den zahlreichen mikroskopischen Untersuchungen, die gemacht worden sind, als konstanter Befund auch beweisen. Bei geringerer Chloroformeinwirkung finden sich in den Leberzellen Kernanschwellungen, Fettröpfchen-Einlagerungen, bei stärkerer Wirkung Kernzerfall unter gleichzeitiger nekrobiotischer Auflösung des ganzen Zellkörpers.

Einem allgemein angenommenen Usus nach werden die Patienten, die sich einer Narkose behufs chirurgischen Eingriffes zu unterziehen haben, „vorbereitet". Diese Vorbereitung besteht einmal in einer gewissen Diät, das andere Mal in Darreichung von inten-

siv wirkenden Abführmitteln. Beides, sowohl Diät wie Abführung, setzen den normalen Stoffwechsel herab und bedingen einen Zustand, der zwar nicht dem absoluten Hunger gleichzusetzen ist, doch aber, da die Aufnahme von Kohlehydraten ängstlich vermieden wird, die Leberzellen in einen Hungerzustand versetzt, bei dem sie ihren normalen Glykogengehalt mehr oder minder abgeben werden. Geschieht zu viel des Guten während der sogenannten Vorbereitung und nehmen die Patienten tatsächlich innerhalb 1 oder 2 Tagen fast so gut wie gar keine Nahrung zu sich, so werden dementsprechend die Leberzellen sich bereits in einem physiologisch geschwächten Zustande befinden, wenn die Giftwirkung des Chloroformes an sie herantritt. Diesen Schwächezustand der Leberzellen möchte ich im Gegensatz zu Stierlin, der ihn als Folge pathologischer Noxen annimmt und für die deletäre Nachwirkung des Chloroformes verantwortlich macht, als physiologische Ermüdung der Leberzellen bezeichnen. Sie wird umso stärker ausgeprägt sein, je ausgehungerter und je jünger das Individuum ist, denn jüngere, kräftigere und vollblütigere Menschen werden einen Ausfall im Stoffwechsel in gesteigerterem Maße zum Ausdruck bringen, als ältere und schwächere. Ferner ist sie sicher individuellen Schwankungen unterworfen.

In der Literatur lassen sich diesbezügliche Hinweise, daß dem Glykogengehalt der Leberzellen, mithin einem normalen Stoffwechsel, bei der Einwirkung des Chloroformes eine gewisse Rolle zuerteilt werden kann, nur undeutlich ausgesprochen und spärlich verzeichnet finden."

v. Brackel erstrebt, angeregt durch einen Bericht über die lebensrettende Wirkung „einer Einführung von Zucker in den Organismus", in seinem Vorgehen, das Spätschädigungen der Chloroformnarkose verhüten soll, eine Vermehrung des Glykogengehaltes der Leber. Vor der Operation läßt er seine Patienten nicht hungern, vielmehr verabfolgt er diesen eine reichliche Kohlehydratnahrung. Ferner lehnt er die früher üblichen drastischen Abführmittel ab und begnügt sich mit einer einmaligen Abführung tags vor dem Eingriff. Einige Stunden vor der Operation bekommen die Patienten stark zuckerhaltige Peptonnährklystiere, ebenso 5—6 Stunden nach der Operation.

25 Jahre vor v. Brackel führte Roger (56) tierexperimentelle Untersuchungen aus und stellte eine entgiftende Funktion der Leber fest, die an einen gewissen Bestand von Leberglykogen gebunden sei. Damit stimme gut überein, daß sich bei Foeten diese Funktion erst nach dem Auftreten von Glykogen in der Leber entwickele und daß sie bei hungernden Tieren ganz fehle. In seinen Versuchen injizierte Roger Kaninchen Lösungen von Pepton, Extrakte von fauligen Flüssigkeiten oder Hundedarminhalt. Diese Injektionen wirkten nur halb so giftig, wenn sie anstatt in die peripheren Venen in die Intestinalvenen erfolgten. In einem anderen Versuch spritzte er Kaninchen defibriniertes Hundeblut intravenös ein und

stellte dessen Giftigkeit fest. Für Hundeblut aus den Körpervenen fand er die letale Dosis von 24—26 ccm/kg, aus den Lebervenen von 22 ccm/kg und aus der Pfortader von 8—11 ccm/kg. Diese besondere Giftigkeit des Pfortaderblutes führt Verfasser auf die Produkte der Darmfäulnis zurück; denn beim Pfortaderblut von Hunden, die 3 Wochen lang bei jeder Mahlzeit je 2 g Naphthalin und 0,5 g Jodoform erhielten, fand er, daß erst 20—23 ccm/kg tödlich wirkten.

Später weist auch Fischler (20) auf die therapeutische Beeinflußbarkeit der Zusammensetzung der Leber und damit auch ihrer Funktion durch eine kohlehydratreiche Ernährung hin. Ihm erscheint die Rolle der Kohlehydrate ganz besonders wichtig für die Funktion der Leber. Er schreibt darüber: Der normale Ablauf der intermediären Umsetzungen ist integrierend an das Vorhandensein der Kohlehydrate gebunden, und es ist unmittelbar einleuchtend, daß alle jene Momente, die eine Entblößung der Leber von einem gewissen Mindestgehalt von Kohlehydrat zur Folge haben, zu schweren Störungen des Stoffwechsels führen müssen. Das klassische Beispiel hierfür ist die Ketonurie, ein weiteres die glykoprive Intoxikation. Die Praxis hat damit einerseits in den schweren und schwersten Fällen von Diabetes zu tun, andererseits in der hypoglykämischen Reaktion bei Ueberdosierung von Insulin. Die vorsichtige Anwendung von Zucker beseitigt die Gefahren. Aber damit ist das Wirkungsfeld der Anwendung von Kohlehydrat in der Praxis bei Funktionsbeeinträchtigungen der Leber bei weitem noch nicht erschöpft. Das Prinzip, eine Erleichterung der Aufgaben der Leber durch Kohlehydratzufuhr zu versuchen, sollte eine weit größere Anwendung finden, namentlich auch in Fällen, in denen die Leber schwer zu vermeidenden Schädlichkeiten, wie z. B. der Chloroformnarkose ausgesetzt werden muß. Fischler glaubt, nicht fehl zu gehen, wenn er in Fällen mit Verdacht auf akute gelbe Leberatrophie oder Amanitavergiftung intravenösen Dextrosegaben das Wort redet. Ueber günstige Beeinflussung der Amanitavergiftung durch Traubenzuckerinjektionen sei überdies in der neueren Literatur schon berichtet, so von Treupel und Rehorn (68) und von Blank (9).

Im Jahre 1928 weist Fischler (21) darauf hin, daß sich durch Dioxyaceton alle hypoglykämisch-toxischen Erscheinungen genau so rasch und sicher beseitigen lassen wie durch Traubenzucker. Diese Substanz wird dabei reaktionslos ertragen. Bei der Raschheit der Wirkung gegen die toxischen Hypoglykämien findet kein Aufbau zu Glykogen statt, zumal das dabei entstehende Methylglyoxal im strömenden Blut sofort zu Brenztraubensäure oxydiert und eine zentrale Säurereizung veranlassen würde (Fischler u. Hirsch (22)). Auch intravenöse Zufuhr dieses Stoffes kann u. U. zum sofortigen Tode führen, besonders bei insulinhypoglykämischen Zuständen. Während Rohrzucker wegen seiner Unangreifbarkeit im inneren Stoffwechsel im Gegensatz zum Dioxyaceton und Traubenzucker völlig unwirksam ist, wird er durch Karamelisierung eben-

so wirksam unter Bildung von Triosen. Diesen Triosen nun schreibt Fischler eine bedeutende Rolle im ganzen Stoffwechsel zu, besonders da diese chemisch neutralen Stoffe eine höchste Reaktionsfähigkeit besitzen, und hält sie für wesentlich für die Erkenntnis des therapeutischen Wirkungsmechanismus des Traubenzuckers. Aufschlußreich hierfür sind auch die verschiedenartigen Anschauungen über den hauptsächlichen Wirkungsbereich der Traubenzuckertherapie. Büdingen (13) will durch intravenöse Glykoseinfusionen eine belebende Wirkung auf das geschwächte Herz beobachtet haben. E. Meyer (41) findet das Strophantin wirksamer bei gleichzeitigen Zuckerinjektionen. Allgemein geübt und bekannt ist die Behebung der verschiedenen Formen der Hypoglykämie durch Glykosezufuhr. Auch die Beseitigung der Ketonurie durch Zuckerzufuhr ist ein Beispiel dafür, wie die leichteren Störungen der Leberfunktion und des Zuckerstoffwechsels durch Zucker behoben werden können. Viel ernster sind die Funktionsstörungen der Leber durch eine Reihe von teils definierten und teils noch unbekannten Giften, die zur Unterdrückung der Glykogenbildung der Leber führen. Die Spätfolgen der Chloroformnarkose sind bereits oben besprochen, hier sei besonders auf die praktisch wichtigen Amanitavergiftungen (Knollenblätterschwamm und Fliegenpilz) hingewiesen, die ebenfalls eine zentrale Läppchennekrose der Leber herbeiführen. Treupel und Rehorn (68) berichten über eine Familie, in der Vater, Mutter, Tochter und Sohn durch eine Mahlzeit von Amanita phalloides vergiftet wurden. Während Mutter und Kinder schon nach 16 Stunden zur Krankenhausaufnahme kamen, wurde der Vater erst nach 3 Tagen eingeliefert. Kurz darauf starb der Mann. Mutter und Kinder konnten nach 14 Tagen geheilt entlassen werden. Der Vater war in diesen 3 Tagen noch körperlich tätig gewesen. So erfuhr der Stoffwechsel, der bereits durch die Leberschädigung aus dem Gleichgewicht gebracht worden war, durch die körperliche Arbeit wiederum eine starke Belastung, die an den Glykogenbestand der Leber höhere Ansprüche stellte, als es bei den Angehörigen der Fall war. Das Sektionsprotokoll dieses Falles spricht von etwas reichlicherem Bindegewebe und kleinen Rundzellinfiltraten. Diese Veränderungen könnten, nach dem Verfasser, schon vor der Vergiftung bestanden haben. In der Gallenblase fanden sich nur wenige Tropfen zäher Galle vor. Verfasser führt diesen Befund auf eine Störung der sekretorischen Funktion zurück. Daraus ergibt sich die Therapie, die Funktion der Leber durch Steigerung ihres Glykogenbestandes zu bessern mittels Zufuhr von Kohlehydraten per os oder als intravenöse Injektionen von stark hypertonischen Traubenzuckerlösungen. Blank (9) erzielte bei seinen Knollenblätterpilzvergiftungen mit folgender Therapie überaus günstige Erfolge: Sobald fortlaufende Untersuchungen Ansteigen der Farbstoff- und Erythrozytenwerte ergaben oder aus klinischen Symptomen auf Wasserverarmung zu schließen war, machte er eine intravenöse Infusion von 125 g Traubenzucker,

gelöst in 500 ccm Ringerlösung. Der Erfolg der Traubenzuckerinfusion sei zauberhaft. Das Aussehen bessere sich, die Kranken würden euphorisch, die Augen bekämen Glanz und normale Spannung, die Haut normalen Turgor, Seh- und Hörstörungen verschwänden u. a. m. Er empfahl häufige Wiederholungen der Infusionen bis zu 3 mal täglich. Trat Besserung ein, so verabreichte er geringere Dosen, 75 g Traubenzucker, bezw. 50 g auf 400 bezw. 300 ccm Ringerlösung. Von 10 Kranken konnte er durch diese Therapie 9 retten und vollkommen heilen. Dazu kommen noch bestimmte Fälle von Ikterus katarrhalis, hinter denen sich ja nicht selten Hepatitiden bis zur akuten gelben Leberatrophie verbergen, die auf Traubenzuckertherapie günstig ansprechen.

Fischler sieht in der Beseitigung oder Abschwächung der verschiedenartigsten toxischen Zustände durch die Glykosetherapie eine wichtige Ergänzung unserer bisherigen Therapie. So ist berichtet worden, daß Besserungen bei urämischen Zuständen, Infektion (Typhus) und Hyperemesis gravidarum eingetreten seien und daß das Salvarsan und Euphyllin bei gleichzeitiger Glykosezufuhr besser vertragen worden sei.

Fischler (20) begründet seine Glykosetherapie auf seine Tierexperimente an Hunden mit Eckscher Fistel. Hier wurde die Leber in ihrem Gesamtwiderstand experimentell geschädigt. De Filippi (19) fand bei Tieren mit Eckscher Fistel den Glykogengehalt der Leber immer sehr gering, ungefähr gleich dem von Tieren im Inanitionszustand. Durch Kombination von Hunger und Phloridzinbehandlung gelang es den Glykogenschwund der Leber so weit zu treiben, daß diese der Auswirkung hepatotroper Noxen nicht mehr widerstehen konnte. Diese Noxen, verstärkt durch den Glykogenschwund der Leber, lösten einen Komplex von toxischen Symptomen mit Koma und Krämpfen aus, den Fischler als glykoprive Intoxikation bezeichnete. Durch Kombination von Eckscher Fistel mit tryptischer Fermentwirkung und Chloroform, Hydrazinsulfat, Pilzgiften und ähnlichen hepatotropen Schädigungen setzen schwere Intoxikationserscheinungen ein, die durchaus an das Bild der akuten Leberatrophie erinnerten.

In der Nachkriegszeit wurde allgemein eine auffallende Häufung von Leberkrankheiten im allgemeinen und von Leberatrophien im besonderen von vielen deutschen Internisten beobachtet. So berichtete Umber (70), daß sie in seinem Krankenhaus 1920 um 50% höher waren als 1913, indem sie von 3,2% auf 4,7% der Gesamtaufnahmen stiegen. Die Leberatrophien kamen 1913 unter 84 Leberfällen keinmal, 1920 unter 200 7 mal und 1921 unter 149 11 mal vor. Er führt diese Erscheinungen auf den konsekutiven Glykogenschwund durch die chronische Unterernährung, besonders der sozial schlechter gestellten Volksschichten während des Weltkrieges zurück. Die Leber ihres Glykogenschutzes beraubt, war damit für sekundäre hepatotrope Schädigungen disponiert. Im Laufe seiner Beobachtungen gewann er mehr und mehr die Ueberzeugung,

daß es zur Auslösung dieses Vorganges zunächst einer gewissen Bereitschaft der Leberzellen bedürfe, die wohl in der Glykogenverarmung ihren sichtbaren Ausdruck finde. Die Anwesenheit des Glykogens in der Leber bedeutet zweifellos einen Schutz für die Leberzelle. Hierin pflichtet Umber H. Roger bei. Roger (57) führt in seiner Arbeit die Prozesse auf, die in der Leber vor sich gehen, hinsichtlich Oxydierung der Acetonkörper, Desamidierung, Bildung gepaarter Glykuronsäuren, Bildung von Alanin aus Milchsäure und Ammoniak, und weist nach, daß alle Prozesse nur bei glykogenhaltiger Leber vor sich gehen. Das Leberglykogen ist nicht nur eine Reserve, auf die der Organismus zur Bestreitung seiner energetischen Leistungen zurückgreift, sondern ist wichtig für den normalen Ablauf des intermediären Stoffwechsels. So meint auch Umber, die entgiftende, sowie die assimilierende, synthetische und dissimilierende Funktion der Leber sei offenbar nur dann gesichert, wenn Glykogen vorhanden sei. In dem Maße als das Glykogen schwindet, wird die Leber schutzlos gegenüber den verschiedensten hepatotropen Noxen, die ihr auf dem Blutwege zuströmen. Im Tierversuch wird dies schon durch ausgedehntes Fasten erreicht. Das glykogenverarmte, schutzlos gewordene Hungertier wird durch gleichzeitige Glykosezufuhr wieder instandgesetzt, in die Pfortader injizierte Gifte zu paralysieren mittels der Schutzwirkung des gebildeten Leberglykogens. Sogar der Schutz der Leber gegenüber portal eingeführten pathogenen Mikroorganismen ist abhängig von ihrem Glykogenbestand, ebenso der Schutz gegenüber intermediären Stoffwechselgiften, z. B. Azetonkörpern: Erlahmt der Glykogenschutz, so siegt das Koma. So dürfte nach Umber die Glykogenverarmung der Leberzelle durch langdauernde Inanitionszustände, wie man sie ja in den Nachkriegsjahren zur Genüge besonders bei der Großstadtbevölkerung kennenlernte, eine der wesentlichsten Bereitschaften darstellen, die den autolytischen Parenchymzerfall und -zusammenbruch ermöglichen. Man ist imstande, ein der akuten Leberatrophie klinisch ähnliches Bild autolytischen Parenchymzerfalls in der Leber durch Phosphorvergiftung experimentell hervorzurufen. Auch im Verlauf dieser Vergiftung läßt sich eine schwere Störung der Glykogenfixation durch völliges Aufhören der Kohlehydratsynthese in der Leber bei gänzlichem Schwinden des Zuckers aus dem Blut nachweisen (Frank und Isaak (26)). Im Zusammenhang mit dem Aufhören der Zuckerbildung in der Leber steht zweifellos das Auftreten der Milchsäure im Harn, das sowohl bei Phosphorvergiftung wie bei akuter Leberatrophie sicher festgestellt ist. Umber berichtet, wie er in seinen beiden letzten Fällen von Leberatrophie unmittelbar nach dem Tode Stückchen aus der noch lebenswarmen Leber herausschnitt und dem Prosektor Prof. Versé mit der Bitte um histologische Prüfung auf Glykogen übergab. In beiden Fällen konnte Versé eine ganz auffallende Glykogenarmut des Leberparenchyms demonstrieren. Nach Umber trafen die Hungerschäden der Nachkriegsjahre in er-

ster Linie speziell die Leber. Auch Versé wies Umber darauf hin, daß bei Leichen ven Lebergesunden das Lebergewicht seit den Jahren der Entbehrung reduziert erscheine.

Zu gleicher Zeit will Richter (52) eine auffallende Vermehrung hepatargischer Zustände beobachtet haben. Er sieht in der Glykogenverarmung der Leberzelle ebenso wie Umber die Ursache für den erleichterten autolytischen Parenchymzusammenbruch der Leber, der das Wesen der akuten Leberatrophie ausmacht und bei den protrahierten Inanitionszuständen, wie sie Krieg und Kriegsfolgen bei einem großen Teil der sozial schlechter gestellten Bevölkerung mit sich gebracht haben, so verhängnisvoll auftritt. Er sieht neue Möglichkeiten, das Haften des Glykogens in der Leberzelle zu erzielen durch die Beziehungen des Insulins zur Glykogenbildung und zur Glykogenfixation, dies besonders da Mcleod, Allen, Scherik und Campbell nach Insulin erhöhte Glykogenwerte sahen. Umber (69) schlug 1919 zur Therapie der akuten und subakuten Leberatrophie vor: absolute Ruhe, Durchspülung mit reichlicher Flüssigkeitszufuhr, kohlehydratreiche, fett- und eiweißarme Kost. 1922 berichtet er von einem tödlich verlaufenen Fall von subakuter Atrophie, bei dem er vergeblich versuchte, durch intravenöse Lävulosezufuhr eine Glykogenfixation in der Leber und dadurch vielleicht eine günstigere Beeinflussung des Verlaufs zu erzwingen. Trotz dieses Mißerfolgs will er in späteren Fällen diesen Weg weiter benutzen. Das bedeutet viel, wenn man den Stand der damaligen Kenntnisse über die intravenöse Traubenzuckerinfusionen berücksichtigt, wie diese Zimmer (73) in seinem kritischen Sammelreferat über intravenöse Traubenzuckerinfusionen umrissen hat. Im Vordergrund stand ihre entwässernde und gewebsentlastende (z. B. bei Grippe) Wirkung. Man sprach auch von einer „inneren Waschung des Organismus". Durch den Vortrag von Richter (53) in der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (Wien 1925) wurde die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Leberschutztherapie gelenkt. Nach ihm sind die alimentären Leberinsuffizienzen der Nachkriegszeit sehr auffallend. Durch Unterernährung wird die Leber ihres Glykogens beraubt und in ihrer Funktionsfähigkeit herabgesetzt. Diese Beziehung zwischen dem verminderten Glykogengehalt der Leber und ihrer gestörten Funktion habe schon Roger 1887 experimentell zu zeigen versucht. Namentlich für die entgiftende Funktion der Leberzelle sei das Glykogen ein unumgänglicher Bestandteil. Dazu kommt das von Fischler aufgestellte Bild der glykopriven Intoxikation, bei dem die Entblößung der Leber von Glykogen bei Eckschen Fistelhunden ein schweres Krankheitsbild setze. Diese Intoxikation, wie sie nach Glykogenverarmung unter Schädigung des intermediären Leberstoffwechsels einsetze, könne, wie Ottensooser und Fischler gezeigt hätten, durch Traubenzuckerinjektion beseitigt werden. In der Praxis hätten v. Brackel für die Chloroformvergiftung und andere für Knollenblätterschwammvergiftungen mit Traubenzuckerinjektionen bezw. -infusionen gute Er-

folge erzielt. Allen diesen Versuchen solle der Uebelstand anhaften, daß sie wohl der geschädigten Leber Glykogenbildner zuführen, aber nicht die Fixation des Glykogens ermöglichen. Richter führt weiter aus, wie er etwa vor Jahresfrist zu diesem Zwecke die gleichzeitige Gabe kleiner Mengen von Insulin vorgeschlagen und an einem Fall von akuter gelber Leberatrophie erfolgreich angewandt habe. Der tödliche Ausgang war nicht abzuwenden, aber durch die Insulin- und Zuckerzufuhr konnte er einige Zeit hinausgeschoben werden. Obgleich manche Forscher durch Insulin bei reichlicher Kohlehydratzufuhr eine Glykogenverarmung der Leber beobachteten, stimmt Richter Frank und Nothmann bei, die in ihren Versuchen eine glykogenaufbauende Wirkung des Insulins bei normalen Lebern nachgewiesen haben wollten. Für einen Erfolg seiner Insulintraubenzuckertherapie führt Richter die Heilung eines einwandfreien Falles von akuter gelber Leberatrophie an. Es handelte sich um eine 19jährige Patientin, die im tiefsten Koma und stärksten Ikterus eingeliefert wurde. Durch die Behandlung mit Insulin und intravenösen Zuckerinjektionen verschwand nach 10 Tagen der komatöse Zustand allmählich, nach 15 Tagen trat völlige psychische Klarheit ein und nach etwa 30 Tagen war der Ikterus völlig verschwunden. Richter weiß weitere Fälle von subakuter, chronischer Leberatrophie anzuführen, die unter Insulin-Traubenzuckerbehandlung günstig verliefen. Auch Fälle von hartnäckigem katarrhalischem Ikterus, die chronisch verliefen und anderen Medikationen trotzten, wurden durch diese Behandlung außerordentlich günstig beeinflußt.

Seither wurde die Insulin-Traubenzuuckertherapie vielfach angewandt. Lepehne (38) gibt dafür 1930 folgendes Schema an: Man gibt 2—3 mal täglich 20—40 Einheiten Insulin subkutan und injiziert bald darauf intravenös große Dosen von Traubenzucker, mindestens 20—40 ccm der 50% Lösung. Zweckmäßiger sollen noch größere Dosen sein: 100—300 ccm einer 30—40% Traubenzuckerlösung in Form einer Infusion. Wenn möglich, soll man daneben noch reichlich Kohlehydrate, insbesondere Traubenzucker oder den billigeren Traubenzucker-Dextropur (Maizena-Nährzucker) per os geben. Veröden die Venen nach den öfteren Traubenzuckerinjektionen, so ist man gezwungen, den Zucker per os und zugleich per rectum als Bleibe- oder Tropfklystier zu geben (1—2 Liter der 7—10% Traubenzucker- oder Dextropurlösung). Frank und Wagner (25) wenden folgende Therapie an: Im allgemeinen werden dreimal 10 bis dreimal 15, evtl. auch zweimal 20 E. Insulin täglich bei gleichzeitiger peroraler Glykosedarreichung in Form des wohlfeilen Maizena-Traubenzuckers Dextropur verordnet, wobei jeder Einheit Insulin mindestens 2 g Glykose entsprechen (d. h. also dreimal 20 bis dreimal 30, bezw. zweimal 40 g Traubenzucker) und evtl. 2—3 Stunden nach der Injektion nochmals die gleiche Dosis. Im übrigen werden die Kranken sehr reichlich mit Amylaceen, in Form von Reis, Grieß, Kartoffelbrei, Obst usw. ernährt. Häufig

schließen die Autoren unmittelbar an jede Insulinzufuhr eine intravenöse Traubenzuckerinjektion an (20 ccm der 30—50% Lösung). v. Bergmann (6) hält sich an die Empfehlung von Richter und Umber. Danach werden 2 mal täglich 5—10 Einheiten Insulin subkutan injiziert, nachdem eine halbe Stunde vorher eine reichliche Menge traubenzuckerhaltigen Nährstoffes (z. B. 25—30 g Maizena-Nährzucker Dextropur) peroral als Limonade, in Tee oder Kaffee gegeben wird. v. Bergmann warnt vor allem vor zu hohen Insulindosen. „Man gehe über die kleinen Dosen von 5—10 Einheiten zweimal täglich nicht hinaus. Es ist schlimm, wenn durch zu große Insulindosen die Hypoglykämie zur Glykogenarmut der Leber führt." Der Kranke solle besonders auf die Wichtigkeit der genügenden Zuckerzufuhr aufmerksam gemacht werden.

Hier erhebt sich von selbst die Frage nach der Wichtigkeit und Bedeutung der Leber für den Körper. Auf die Gallenproduktion sei nicht weiter eingegangen, ebenso nicht auf die Funktion als Blutspeicher. Die höchsten Körpertemperaturen konnte man in der Leber thermoelektrisch mit 38—39° bestimmen. Das dürfte schon als Zeichen des umfangreichen intermediären Stoffwechsels in der Leber zu deuten sein. Plauth und Freund konnten zeigen, daß sympathische Nerven den Stoffwechsel und damit die Temperaturen der Leber steigern und herabsetzen und so die Temperaturkonstanz erhalten. Läsionen führen, wie Henschen berichtet, zur Hypothermie infolge von Zerfallsprozessen der Lebersubstanz. Klinisch sei Hypothermie ein schlechtes Zeichen. Im intermediären Stoffwechsel spielt die Leber eine große Rolle. Hier wird der Harnstoff aus Ammoniak und Kohlensäure synthetisiert, wie das Schroeders Durchblutungsversuche an überlebenden Organen zeigen. Mann und Magath fanden, daß nach einer Totalexstirpation der Leber bei Hunden jede Harnstoffproduktion aufhört. Auch die Monosaccharide werden hier zu dem Polysaccharid Glykogen synthetisiert und gespeichert. Bei reichlicher Kohlehydratzufuhr kann der Glykogengehalt der Leber innerhalb eines Tages bis auf 15% der feuchten Lebersubstanz ansteigen. Während die Fruktose leicht über die Enolform in Glukose und damit zu Glykogen umgewandelt wird, gelingt dies bei der Galaktose nicht, sodaß diese bei manchen Lebererkrankungen unverändert im Harn erscheint. Werden mehr als 100—150 g Glukose der Leber auf einmal zugeführt, so wird die Assimilationsgrenze überschritten. Diese Grenze liegt bei Galaktose schon bei 30—40 g. Eine Amylase baut das in der Leber gespeicherte Glykogen zu Traubenzucker ab. Mit dem so mobilisierten Zucker erfüllt die Leber die wichtige Aufgabe, den Blutzuckerspiegel konstant zu erhalten. Auch aus Eiweiß- und Fettstoffen kann die Leber Glykogen bilden.

Der Leber werden zahlreiche Hormone zugeschrieben. Henschen (34) führt folgendes an: 1. Das Eutonon, das die Kontraktionen des Herzens verstärkt, den Puls verlangsamt und Ermüdungs-

zustände des Herzens beseitigt. 2. Ein Hormon, das nach Asher wie das Thyroxin die Nn. accelerantes des Herzens reizt. Capart beschreibt noch ein anderes Hormon, das die Erregbarkeit der Hirnrinde und den normalen Ernährungszustand der Rindenzellen erhält und weist auf die psychische Erregbarkeit hin, die damit in Zusammenhang stehen soll. 3. Eine antiperniziöse Substanz der Leber. 4. Die Funktion der Speicherung und Bildung von Vitaminen (Lebertran). Sato (58) entdeckte ein Hormon, das entgiftende Eigenschaften hat und das er Yakriton nennt. Eine andere wichtige Partialfunktion der Leber ist das Einfangen von Metallen. Als Schwefel- und Metallstoffwechselzentrale enthält die Leber Mangan, Nickel, Kobald, Kupfer, Zink, Arsenik, Bor, Aluminium, Vanadium, Lithium, Wismut, Zinn, Thallium, Blei, Titan, Platin, Chrom und Quecksilber.

Für den Chirurgen besonders wichtig ist, daß die Leber alle ihr aus der Bauchhöhle durch das Portalblut zugeführten Giftstoffe abfängt und entgiftet. So wird sie mit Recht „Gift- und Schlammfänger und Bakterienfalle der Bauchhöhle" genannt. Nach Henschen (34) ist das Entgiftungsvermögen der Leber eine Funktion ihres Glykogen-, Metall-, Schwefel- und wahrscheinlich auch ihres Katalase- und Vitamingehaltes. Bei der Entgiftung lassen sich Partialfunktionen voneinander abgrenzen. Durch einfache Retention werden die meisten Gifte unschädlich gemacht, wie Curare, Nicotin, Muscarin, Digitalen, Chlorbarium, Atropin, Eserin, Strychnin, Pikrotoxin, Phenol, Alkohol, Adrenalin u. a. m. (Woronzoff). Andere Gifte wieder werden durch Oxydations- und Reduktionsvorgänge oder durch Synthesen, wie z. B. Kampher zu Kampherglukuronsäure und Phenol zu Phenolschwefelsäure entgiftet. Saure Substanzen werden leicht von der Leber durch Ammoniak, die Carbaminsäuren durch Paarung mit gewissen Aminosäuren unter Wasseraustritt unschädlich gemacht. Dasselbe erreicht die Leber in anderen Fällen durch Einführung oder Wegnahme von Methylgruppen (zitiert nach Kochmann) (35). Die Erforschung des Diabetes hat die Erkenntnisse über die Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels sehr gefördert. Von ihnen haben das Aceton und die Glukuronsäure die besondere Aufmerksamkeit auf sich gezogen. Bollmann (10) berichtet über günstige Beeinflussung von Chloroform- und Phosphorvergiftungen durch Traubenzucker und hebt hervor, daß diese entgiftende Wirkung durch Bindung der toxischen Substanzen in Form von gepaarten Glukuronsäuren entstehe. Forst (24) hat mit dem von Fischler festgestellten Dioxyaceton, einem Oxydationsprodukt der Glukuronsäure, das von den I. G.-Farben unter der Bezeichnung Oxantin in den Handel gebracht worden ist, bei Blausäurevergiftungen noch günstigere Wirkungen gesehen als mit dem einfachen Traubenzucker. Die Wirkung soll auf einer besseren Reaktion zwischen dem Dioxyaceton und der Blausäure beruhen. Aehnliches kann Schwab (65) über seine zahlreichen Entgiftungsversuche mit intravenösen, intramuskulären und z. T. intraperitonealen Trauben-

zucker- und Oxantininjektionen berichten. Auch hier erweist sich das Oxantin des öfteren als besser wirksam als der einfache Traubenzucker. Dies entspricht der oben angeführten Meinung Fischlers, der den Triosen eine große Bedeutung für die Therapie beimißt. Schwab bringt diese Erfolge mit einer Verbesserung der Leberfunktion in Verbindung, die für die Bindung und Unschädlichmachung von Giften besonders wichtig sei.

Aus dem Angeführten geht deutlich die Wichtigkeit einer guten Leberfunktion hervor. Und wir können diese Leberfunktion dadurch günstig beeinflussen, daß wir alles tun, um eine stärkere Glykogenverarmung der Leber zu verhindern oder aber bei glykogenverarmter Leber für Auffüllung des Glykogendepots des Organes Sorge tragen.

Versuchsbedingungen.

Ehe die Ergebnisse der angestellten Tierversuche besprochen werden, muß auf die Versuchsbedingungen und die Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung möglicher Fehlerquellen eingegangen werden. So spielt beim Vergleich von Versuchsergebnissen die Tierart eine große Rolle. Anderson und Anderson (3) fanden, daß nach Traubenzucker- und Insulingaben bei Kaninchen das Leberglykogen, bei Ratten aber das Muskelglykogen und bei Meerschweinchen beide regelmäßig vermehrt waren. Falsche Versuchsergebnisse können auch durch eine Gravidität des Versuchstieres entstehen. Habbe K. (33) stellte nach einer 4tägigen subkutanen Injektion von je 5 Voegtlin-Einheiten Hypophysin und eines Follikelhormons den völligen Glykogenschwund in der Leber des Tieres fest. Ebenso fand Gömöri (28) an weißen Ratten nach Pitruitin eine erhebliche Abnahme des Leberglykogengehaltes. Es sei noch darauf hingewiesen, daß die Leber hungernder Tiere auf Kohlehydratzufuhr mehr zur Glykogensynthese neigt als die der guternährten. Althausen (2) ermittelte an normalen Versuchstieren nach Insulin- und Glukosegaben bei hohem Leberglykogengehalt eine Verminderung des Leberglykogens, bei mittlerem eine zeitweilige Vermehrung und bei niedrigem eine starke Zunahme. Zu beachten ist fernerhin in welcher Phase ihrer Tätigkeit sich die Leber befindet (Regelsberger (48)). Man unterscheidet zwei Funktionslagen, die sich einander ausschließen (Möllerström (42)). In der assimilatorischen Phase wird Glykogen gespeichert, es besteht ausgesprochene Neigung, die Kohlehydrate zurückzuhalten, der Blutzucker und die Zuckerausscheidung ist vermindert, in der dissimilatorischen Phase wirkt die Leber hauptsächlich gallensekretorisch und ist zugleich am insulinempfindlichsten (Forsgren: (23) und auch Agren, Gumar, Wilander und Jarpes: (1)).

Die größten Fehler können entstehen, wenn ein ungeeignetes Narkosemittel gewählt wird. Murphy und Young (43) untersuchten daraufhin eingehendst alle für Leberglykogenversuche geeigneten Narkotika, wie Pernocton, Luminal, Amytal u. a. Der Blutzucker-

spiegel wurde durch Amytal und Luminal nach etwa 100 Minuten nur geringfügig über 100 mg% erhöht. Sie fanden auch Narkotika, die das Leberglykogen so gut wie garnicht beeinflußten, den Blutzuckerspiegel dafür aber stark steigerten. Es stellte sich für die Leberglykogenversuche das Amytal als das geeignetste Narkotikum heraus. Während z. B. das Luminal nach 100 Minuten schon eine Glykogenherabsetzung von 50% bewirkte, blieb der Glykogengehalt bei Amytal in derselben Zeit unverändert. Zu meinen Versuchen wurde ausschließlich das Amytal verwandt.

Da periphere Abkühlung einen Anstieg der Leberteinperatur (Kumami: (37)) und damit Steigerung des Stoffwechsels und der Glykogenolyse bewirkt, wurden die Temperaturen der Versuchskaninchen durch rektale Messungen sorgfältig überwacht. Durch Heizlampen und geeignetes Zudecken wurde versucht, die Anfangstemperatur von 37—38° zu erhalten. Bei der zweimaligen Entnahme eines Leberstückens war die Frage der Bilateralität, die ich an anderer Stelle ausführlich behandele, neben der nach der Reizwirkung der Operation besonders zu beachten. Murphy und Young (43) untersuchten daraufhin die Leber und fanden, daß bei kurz vorher gebrauchten Lappen der Glykogengehalt mit 1,124% nur etwas höher als bei den ungebrauchten mit 1,03% liegt. Mechanische Manipulationen an der Leber können Reizhyperglykämien hervorrufen. Bürger und Kohl (14) fanden bei ihren Versuchen hierfür eine Blutzuckersteigerung von 54 mg%. Sie verwenden darum zur Leberentnahme eine Hohlstanze. Vendég (71) ging bei seinen Leberversuchen zur besseren Blutstillung folgendermaßen vor: Das Leberstückchen wurde mit einem Gazestreifen ligiert und dann die Schnittfläche kauterisiert, mit Xeroformpulver bestreut und schließlich mit Kollodium bepinselt. Diese Maßnahmen erscheinen reichlich eingreifend und unnötig. Vendég will auch eine starke Verringerung des Leberglykogens bei seinen Hunden beobachtet haben, wenn er den Thorax geschlossen läßt und die Leber aus der Bauchhöhle hervorzieht, öffnet er aber den Thorax, so soll das Glykogen sich in seiner ursprünglichen Höhe halten. Dies besonders, wenn er das Versuchstier auf die linke Seite legte. Dergleichen Unterschiede konnte ich aber in meinen Versuchen nie beobachten. Um Blutungen zu vermeiden, wurde in meinen Versuchen ein Leberstückchen lediglich mit einem Leinenbändchen abgebunden und darauf abgeschnitten. Aus diesen abgebundenen Stümpfen blutete es nicht nach. Ist ein Stück entnommen, so muß es so rasch wie möglich verarbeitet werden, da die Glykogenolyse mit kaum denkbarer Geschwindigkeit eintritt. Bei ihren Versuchen an Katzen gelang es Evans, Tsai und Young (17) nach 40 sec. ein Leberstückchen zu wiegen und in die glykogenfixierende kochende 60% Kalilauge zu bringen. Setzten sie diesen Wert gleich 100, so war in der 100. Sekunde (also in 140 Sekunden nach der Entnahme) das Glykogen eines exstirpierten unbehandelten Leberstückchens auf etwa 90% nach 200 Sekunden auf etwa 80% und nach 30 Minuten auf 45—50%

des Anfangswerts abgesunken. Dieses Absinken zeigt sich auch in meinem Bilateralitätsversuch 1. Jeweils die ersten Werte sind die höchsten.

Bei der Anlegung der Dauertropfinfusion wurde überlegt, ob nicht schon die Erwärmung der Infusionsflüssigkeit von 20° auf 37° für den Energie- und damit für den Kohlehydratstoffwechselhaushalt eine zu starke Belastung war. Es wurde durchschnittlich 1 ccm je Minute infundiert. In 200 Minuten ergibt das 200 ccm, für deren Erwärmung von 20° auf 37° 3,4 Kal. benötigt werden, das besagt, daß die kühlere Infusionsflüssigkeit ein 3,4 kg schweres Kaninchen nur um 1° abkühlen würde, wenn die Wärmeregulation des Tieres dabei nicht in Anspruch genommen würde.

Um festzustellen, ob durch die Infusion das Blutbild sehr verändert werden würde, ist eine Blutuntersuchung vor und nach der Infusion angestellt worden. Da die Blutmenge eines Kaninchens 5% des Gewichts beträgt, ist sie bei Versuchstieren von 3—4 kg 150—200 ccm groß. Bei einer aufgewandten Infusionsmenge von 200 ccm in 200 Minuten müßte das Blut nahezu auf die Hälfte verdünnt sein, wenn das Wasser nicht bald wieder aus der Blutbahn ausgeschieden würde. Das geschah in der Tat durch reichliche Urinausscheidung. Die Blutuntersuchung ergab: Tier A hatte vor der Infusion einen Hämoglobingehalt von 73% und 4,8 Millionen rote Blutkörperchen, und Tier B 76% und 5,9 Millionen rote Blutkörperchen, nach einer vierstündigen Infusion von 220 ccm hatte A noch 71% Haemoglobin und 4,5 Millionen und B in derselben Zeit mit 205 ccm 74% und 6,2 Millionen. Das Hämoglobin hat sich demnach annähernd gehalten, ebenso die Zahl der roten Blutkörperchen, sodaß man behaupten kann, daß das Blutbild durch die Infusion nicht wesentlich beeinflußt wird.

Die Versuchsanordnung.

Die Narkose der Versuchstiere wurde mit Amytal gemacht. Das unter der Bezeichnung Amytal 1903 erstmalig angewandte und von der Firma Lilly, Indianopolis, U.S.A., hergestellte Narkotikum ist eine Isoamylaethyl-Barbitursäure. Von ihr wird 120 mg pro kg Körpergewicht abgewogen und in Natronlauge gelöst. Man neutralisiert und spritzt das gelöste Amytal durch eine Schlundsonde in den Magen. Nach etwa 20 Minuten befindet sich das Tier in einer tiefen Narkose, die gut 4—5 Stunden anhält. Das Tier wird auf einem Brett gefesselt. Aus der Ohrvene erfolgt die Blutzuckerbestimmung. Hierauf wird durch einen ganz kleinen paramedianen, epigastrischen Schnitt die Leber freigelegt, ein Stückchen Leber abgebunden und exzidiert. Der Bauch wird bis zur zweiten Entnahme eines Organstückchens sorgfältig wieder zugenäht. Das Leberstückchen wird dann sofort in der unten angegebenen Weise zur Glykogenbestimmung verarbeitet. Nun wird die V. femoralis freigelegt und in diese die sehr feine Kanüle der Dauertropfinfusion einfach

eingestochen. Das Dauertropf-Infusionsgerät ist im Autoklaven sterilisiert. Durch eine besondere Klemmschraube wird die Tropfgeschwindigkeit reguliert. Das Tier wird während des Versuches sorgfältig zugedeckt und durch eine Heizlampe noch besonders gewärmt. Kurz vor der erneuten Entnahme eines Leberstückchens wird nochmals der Blutzucker nach Hagedorn und Jensen bestimmt. Der Eingriff ist außerordentlich schonend und schnell auszuführen. Zur Schaffung physiologischer Bedingungen muß Wert darauf gelegt werden, daß die kleine Laparotomiewunde nach der ersten Leberentnahme sogleich wieder sorgsam verschlossen wird. Die meisten Tiere überstehen diese Versuche gut.

Glykogenbestimmung.

Die Glykogenbestimmung wurde im wesentlichen nach der Simonovits'schen (64) Mikromethode durchgeführt. Um gute Analysenwerte zu bekommen, wurden grundsätzlich 3 Proben von etwa 100 mg des gleichen exstirpierten Leberstückchens abgewogen, zerkleinert und mit 0,5 ccm 60% Kalilauge 1 Stunde in siedendem Wasserbad gelassen. Dadurch wird das Organ zerstört und das Glykogen in eine wässrige Lösung übergeführt. Man gibt dann noch 2 ccm destillierten Wassers und 0,5 ccm gesättigter Kochsalzlösung hinzu und fällt darauf das Glykogen mit 10 ccm absoluten Alkohols. Das gefällte Glykogen bleibt eine Stunde stehen und wird dann durch 15 Minuten langes scharfes Zentrifugieren (3500 Umdrehungen in der Minute) völlig zum Niederschlagen gebracht. Die überstehende Flüssigkeit wird vorsichtig abgesogen, der zurückbleibende Niederschlag in 1 ccm heißen Wassers gelöst und wie oben angegeben gefällt und weiterbehandelt. In dieser Weise wird das Glykogen 2 mal gereinigt. Nun wird angesäuert und filtriert. Das wiederum gefällte Glykogen läßt man eine Nacht lang stehen. Am folgenden Tage wird von neuem zentrifugiert, abgesogen, in Wasser gelöst und dann zur Hydrolyse des Glykogens in 2,2% salzsaurer Lösung $2^1/_2$—3 Stunden gekocht. Nach der Neutralisation wird das jetzt völlig in Glukose umgewandelte Glykogen zur weiteren Bestimmung dem Verfahren von Hagedorn und Jensen zugeführt. Aus den erhaltenen Traubenzuckerwerten erhält man durch Multiplikation mit dem Nerkingfaktor 0,927 die entsprechenden Glykogenwerte.

Bilateralität.

Es war zu fürchten, daß durch die Manipulationen bei der ersten Operation und durch den Unterbindungsfaden die Zirkulationsverhältnisse des betreffenden Leberlappens gestört würden. Deswegen wurde die 2. Leberprobe aus einem anderen Lappen des Organes entnommen.

Da nun hier und dort Zweifel geäußert worden sind, ob nicht erhebliche Unterschiede im Gehalt der einzelnen Leberlappen an

Glykogen und anderen Bestandteilen vorhanden seien, so sei hierauf zunächst eingegangen.

Als erster untersuchte wohl v. Wittich (72) die Verteilung des Glykogens in den einzelnen Leberlappen und fand unterschiedliche Werte. Er nahm an, daß die einzelnen Drüsenabschnitte getrennt arbeiten und sich demnach in ungleichen Zuständen befänden. Diese Ansicht wurde von Seegen und Kratschmer (63) verworfen, da die Leberentnahmen mit 10 Minuten Zwischenraum vorgenommen worden wären. Bei eigenen Versuchen an einer mehrere Tage alten Leber fanden sie einen gleichen Glykogengehalt in den verschiedenen Leberlappen. Külz (36) soll nach Scheiffs (59) Angaben einen Unterschied von 20,6% gefunden haben. Aber Külz selbst sagt dazu: „Etwa 20% der Gesamtmenge des Glykogens waren darnach der Extraction mit Wasser entgangen." Die Unterschiede erklären sich daraus zwanglos. Er fand mit zwei verschiedenen Methoden, Aufschließung mit KOH und Extraktion mit Wasser, zwei verschiedene Ergebnisse. Hierauf fand auch Cramer (16), daß die Glykogenverteilung nach seinen Untersuchungen an Lebern verschiedener Tiere gleich sei. Schöndorff (62) erhielt bei der Analyse einer Hundeleber Werte von 18,82 und 18,33% Glykogen mit einer größten Differenz von 2%. Nach der von Pflüger ausgearbeiteten Glykogenbestimmungsmethode bestimmte Grube (31) den Glykogengehalt verschiedener Leberlappen von Hunden. In seinem 1. Versuch fand er Werte zwischen 15,965 und 16,820%. Die größte Differenz beträgt also 5,4%. In seinem 2. Versuch wurden Werte zwischen 7,360 und 7,415% mit einer größten Differenz von 0,76%, in seinem 3. Versuch solche zwischen 6,393 und 6,409% mit 0,6%, in seinem 4. Versuch solche zwischen 9,698 und 9,796% mit 1,01% größter Differenz gefunden. Später fand Grube (32) bei seinen Durchströmungsversuchen an Schildkrötenlebern Unterschiede von 2,1 bis 9,5%. Aehnliches findet Nishi (44) an Schildkrötenlebern. Macleod und Pearce (40) finden in den verschiedenen Leberlappen Differenzen, die um 5% liegen. Diese Unterschiede führen sie auf Fehler in der Bestimmungsmethode und auf Blutfüllungsunterschiede in den verschiedenen Lappen zurück. Bei Anwendung von Aethernarkose und bei Belassung der Leber in situ werden diese freilich größer. So wurden bei Hunden, die mehrere Stunden in Narkose lagen bei 4 Lappen (2,5%, 1,6%, 1,6% und 1,5%) Unterschiede von 38,2% erhalten. An Schildkrötenlebern fanden 1910 Suckrow (67) und 1911 Schöndorff und Grebe (61) Unterschiede bis zu 32%. Letztere analysierten 29—34 g schwere Leberlappen, die Glykogenwerte waren 4,7% und 3,5% mit einer größten Differenz von 32,3%. Cori (15) fand an Kaninchenlebern Differenzen von 1—3%. Grevenstuk und Laqueur (29) fanden für den rechten 0,26 und für den linken Leberlappen 0,21% Glykogengehalt. Wie irreführend kritische Besprechungen sein können, zeigt die zu schematische Anwendung der Prozentrechnung durch Scheiff. Er stellt aus den Zahlen von Grevenstuk und

Laqueur eine Lappenverschiedenheit von 19% Leberglykogen fest. Es entsteht der Eindruck, daß beträchtliche Unterschiede der Verteilung bestünden. Dem ist aber nicht so, wie folgende Ueberlegung zeigt: Angenommen es wären je 0,1 g Organ analysiert worden, so ergäbe sich aus der Differenz von 0,05% (0,26—0,21) der absolute Wert des Unterschiedes mit 0,05 mg Glykogen, eine Menge, die sicherlich an die Fehlergrenze der Methode herankommt. In meinem Versuch 2 z. B. errechnet sich der prozentuale Unterschied nur auf 3,1%, obgleich in diesem die Differenz mit 0,43% $8^1/_2$fach größer ist als in dem Versuch von Grevenstuk und Laqueur mit 0,05%, aus der Scheiff seine 19% berechnet. Bickel und Nigmann (7) untersuchten die Wirkung peroraler Hefegaben auf das Leberglykogen der Kaninchen. Sie entnahmen an zwei nicht näher beschriebenen Stellen Leberstückchen und fanden für diese folgende Glykogenwerte: 1. A. 0,257 und 0,292%, B. 0,520 und 0,648%, 2. A. 0,433 und 0,380%, B. 0,364 und 0,488%, C. 0,376 und 0,403%, 3. A. 0,767 und 0,678% B. 0,794 und 0,718%, 4. A. 1,215 und 1,205%, B. 2,027 und 1,903%, C. 2,014 und 1,974%. Zu diesen Ergebnissen schreibt Scheiff (59): „Große Differenzen im Glykogengehalt der einzelnen Lappen der Kaninchenleber fanden auch Bickel und Nigmann. Sie erhielten Unterschiede von 12%, 19,8%, 12,3%, 25,5% und 6,7% in ihren Versuchen." Das sind die Prozentzahlen zu den Versuchsgruppen 1—3, nachzutragen sind noch jene von der 4.: 0,82%, 6,2% und 2%. Eingehende Versuche über die chemische Zusammensetzung der Leber wurden von Scheiff (59) ausgeführt. Es wurde an Hunden, Kaninchen und Schildkröten die Leber gleichzeitig auf ihren Gehalt an Trockensubstanz, Wassergehalt, Glykogen, Fett, Gesamtstickstoff und Reststickstoff hin untersucht. Auffallenderweise fanden sich bei den 16 untersuchten Tieren beträchtliche Unterschiede hinsichtlich der Glykogenverteilung in den verschiedenen Leberlappen, und zwar bis zu 37,8%, vor allem bei Kaninchen 4 mit Werten zwischen 0,56 und 0,96% Glykogen. Daneben finden sich aber auch Tiere mit geringeren Differenzen: 5,7%, 6%, 0,5%, 2,3%, 1,5% und bei Kaninchen Nr. 6 8,7%. Diese Zahl ist besonders aufschlußreich, da anscheinend nach der Tabelle zu urteilen bei diesem Tier nur das Glykogen der Leber bestimmt worden ist. Es fanden sich hierbei 7 Werte, die alle zwischen 12,0 und 12,7% liegen, das wäre eine größte Differenz von 5,5% und nur ein Wert fällt aus der Reihe mit 11,6%. Ueber die Versuchsbedingungen schreibt Scheiff: „Die Hunde wurden . . . durch Halsschnitt getötet und entblutet. Die Leber wurde „körperwarm" entnommen und gewogen. Die 6 Lappen . . . . wurden sorgfältigst voneinander getrennt, sofort gleichzeitig unter Mithilfe zuverlässiger Mitarbeiter gewogen, in einer kleinen Fleischmühle gemahlen und das homogene Mazerat zur Vermeidung der Glykogenolyse auf ein eisgekühltes Uhrglas gebracht."

Hier vermißt man die Angabe, wie lange Zeit verstrich vom

Halsschnitt an bis zur körperwarmen Leberentnahme, bzw. bis zur Fixierung des Glykogens in einer kochenden Kalilauge, dies ist um so wichtiger zu wissen, da Evans, Tsai und Young (17) fanden, daß der Glykogengehalt der Leber von der 40. bis zur 200. Sekunde nach der Exstirpation bereits auf etwa 80% des Ausgangswertes absinkt. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß alle Untersucher mit Ausnahme von Scheiff und abgesehen von nicht verwertbaren Angaben, z. B. von v. Wittich und Külz, an Lebern von normalen Warmblütern keine größere Differenzen als 6,2% gefunden haben, wenn der Glykogengehalt größer als 1% war. Beim Glykogengehalt von 0,0—1,0% fanden Grube, Grevenstuk und Laqueur, Bickmann und Nigmann Differenzen bis zu 26% und darüber. Gründe hierfür sind ja bereits oben besprochen worden. Obwohl damit die Frage der Bilateralität geklärt worden ist, hielt ich die Frage nach der gleichmäßigen Glykogenverteilung in der Leber für meine Versuche für so wichtig, daß ich selbst auch dahingehende Versuche anstellte, zumal die Angaben von Scheiff mit den übrigen Ergebnissen unvereinbar schienen.

In meinen Versuchen verwandte ich etwa 3 (— 4) kg schwere Kaninchen, die mit 120 mg/kg Amytal narkotisiert wurden. Es wurde so rasch gearbeitet, daß vom ersten Bauchschnitt bis zum Einführen der ersten abgewogenen Versuchsmenge in die kochende Kalilauge nicht mehr als 4 Minuten gebraucht wurden. Von der Leberexstirpation an gerechnet wurden hierzu nur 60 Sekunden gebraucht. Der Rest der Leber wurde bis zur weiteren Verarbeitung im Eisschrank gekühlt, mit Ausnahme des Versuches Nr. 1, bei dem dies versehentlich unterlassen wurde. Im übrigen wurde genau so verfahren, wie ich bereits beschrieben habe.

Tabelle 1.

Leberlappen:	Versuch 1*		Versuch 2		Versuch 3	
Vorderlappen rechts	0,364 0,296 0,233	0,293	13,55 13,80 12,52	13,29	2,055 — 2,07	2,063
Vorderlappen links	0,081 0,050 0,054	0,062	13,16 13,40 13,26	13,27	2,04 — 2,045	2,043
Hinterlappen rechts	0,063 0,052 0,053	0,056	13,90 13,90 13,40	13,70	2,025 2,05 2,045	2,040
Hinterlappen links	0,127 0,062 0,066	0,085	13,24 — 13,50	13,37	2,035 — 2,055	2,045

*) Näheres siehe Text.

Bei Versuch 1 wurde versäumt, die exstirpierten Leberstückchen in den Eisschrank zu bringen. Den hierbei entstehenden recht steilen Glykogenabfall möchte ich mit der Glykogenolyse in Zusammenhang bringen, wie dies besonders Evans, Tsai und Young (17) über ihre eingehenden Versuche, gerade diese Frage betreffend, beschrieben haben. Die Versuche 2 und 3 beweisen klar und deutlich, daß die Glykogenverteilung in den 4 verschiedenen Lappen der Leber von Kaninchen gleich ist.

Veritol (H 75).

Unter den untersuchten Kreislaufmitteln sei das Veritol vorangestellt, da es inzwischen eine gewisse klinische Bedeutung erlangt hat. Nach den Angaben von Biehler (8) wurde dieses Kreislaufmittel auf der Suche nach weniger bedenklichen Mitteln der Adrenalin-Ephedrinreihe aufgefunden. Hier sei besonders auf die von Baumann (4) und Buscher (12) festgestellte leberschädigende Wirkung des Suprarenins und des diesem naheverwandten Sympatols hingewiesen. So wurde in der chemischen Nachbarschaft der Adrenalin-Ephedrinreihe, des Tyramins und des Hordenins das β-(p-oxyphenyl)-isopropylmethylamin ausgesondert und unter der Bezeichnung Veritol in den Handel gebracht. Pharmakologisch wurde es eingehendst von Rein (51) untersucht. Er stellte u. a. fest, daß das Veritol den Selbststeuerungsmechanismus des Kreislaufes nicht zerstört, wie das Adrenalin und das Ephedrin und daß auch eine Blutdrucksteigerung im Gegensatz zu den oben genannten Mitteln ohne Frequenzerhöhung des Herzens erfolgt. Auch in Fällen, wo Adrenalin blutdrucksenkend wirkt, wirkt das Veritol deutlich und drucksteigernd. An Gefäßwirkungen sei hervorgehoben, daß die peripheren Gefäßgebiete tonisiert werden, ohne daß Durchblutungseinengungen durch Vasokonstriktion eintreten, vielmehr bleibt die Reaktionsfähigkeit der peripheren Gefäße auf die vasokonstriktorischen Nerven- und Kreislaufhormone völlig unverändert. Auf das gesunde Herz wirkt das Veritol nur wenig ein durch die Erweiterung der Herzkranzgefäße, auf das spontan oder künstlich insuffiziente Herz wirkt es „erstaunlich", wie sich Rein ausdrückt. Der schlechte Wirkungsgrad des Herzens wird momentan gehoben. Rein findet für die oben genannten Tatsachen folgende Erklärung: Das Blut aus Milz, Leber und Venengebieten wird entspeichert und dem Herzen zugeschoben, dabei werden die peripheren Gefäße nur gering tonisiert. Der Blutdruck steigt deswegen nur allmählich an und ab und überschreitet nur wenig den physiologischen Maximaldruck.

Klinisch wurde das Veritol mehrfach mit Erfolg angewandt. Große-Brockhoff (30) konnte ausnahmslos bei schweren Kollapszuständen mit dem Veritol eine günstige Blutdruckwirkung erzielen. Während bei Normalen eine Blutdruckerhöhung mit einer Senkung der Pulsfrequenz einhergehe, könnten bei pathologischen

Verhältnissen Veränderungen vor allem der Pulsfrequenz auftreten. Ebenso wandte Schneider (60) das Veritol bei akuten peripheren Kreislaufstörungen mit Erfolg an. Auch Robbers (54) untersuchte die Wirkung des Veritols und kam zu dem Schluß, daß dieses Präparat vor allem „bei allen Zuständen fieberhafter und nicht fieberhafter Natur, die mit einer peripher bedingten Blutdrucksenkuung einhergehen, Vergiftungen bekannter und unbekannter Aetiologie, allen Infektionskrankheiten wie Typhus, Paratyphus, Scharlach, Diphtherie, auch bei Blutdrucksenkung mit nicht eindeutiger Ursache vorteilhaft angewandt werden könne".

Nach Angaben der Knoll-A. G. sind die letalen Dosen für Kaninchen:

1) intravenös	45 mg/kg
2) subkutan	80/100 mg/kg
3) per os	750 mg/kg.

Durch 0,1 mg/kg i. v. solle beim Kaninchen eine Blutdrucksteigerung herbeigeführt werden. In eignen Blutdruckversuchen an Kaninchen wurden 0,15—0,2 mg/kg i. v. als soeben blutdrucksteigernd ermittelt.

Große-Brockhoff (30) untersuchte die Dosierung beim Menschen. Mit 10 mg H 75 (Veritol) i. v. war der maximale Blutdruck nach 3 Minuten erreicht und klang nach 20 Minuten ab, nach 20 mg i. m. trat die Wirkung erst etwas später ein und hielt etwa 40—60 Minuten an, nach 100 mg per os trat sie erst nach 20—25 Minuten ein, der Gipfel wurde erst nach 40 Minuten erreicht, und die Wirkung war nach 2 Stunden noch nicht abgeklungen. Als Dosierungen werden empfohlen: 5—10 mg i. v.; 15—30 mg i. m.; 40 bis 80 mg per os. Schneider (60) gibt 30—50 mg per os oder per rectum pro die; bei akuten peripheren Kreislaufstörungen 10 mg i. v., und 20 mg i. v. in den schwersten Fällen bzw. 30 mg i. m. Robbers (54) empfiehlt 30 mg i m. und 50—75 mg per os.

Eigene Versuche.

Es wurde das Veritol (siehe Tabelle 2) in seinem Verhalten auf das Leberglykogen bei Zusatz zu einer intravenösen Tropfinfusion in zwei Versuchsreihen geprüft. In der ersten Reihe bestand die Infusionsflüssigkeit zu gleichen Teilen aus physiologischer Kochsalz- und 5% Traubenzuckerlösung. In allen 8 Versuchen der Tabelle fand eine einwandfreie Glykogenspeicherung statt bei Dosierungen, die zwischen 0,006 mg/kg/Min. und einer etwa 15 mal so hohen Dosis 0,105 mg/kg/Min. liegen. In der zweiten Versuchsreihe wurde zur Infusion nur physiologische Kochsalzlösung verwandt. Diese Kontrolle sollte beweisen, ob eine glykogenausschwemmende Wirkung des Veritols durch den zugeführten Traubenzucker (s. Versuchsreihe 1) verdeckt wird. In allen 4 Kontollversuchen ist weder eine deutliche Zu- oder Abnahme des Leberglykogens festzustellen.

Tabelle 2.

Versuch Nr.	Tiergewicht kg	Intravenöse Tropfinfusion NaCl 0,9 % Traubenzucker 5 % Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit Min.	Veritol-(H 75)-dosis mg in 200 ccm	mg/kg /Min.	Leberglykogen v. Inf. %	n. Inf. %	Blutzucker v. Inf. %	n. Inf. %
1	4,05	NaCl-Trz.	205	205	5	0,006	0,34	1,08	0,120	0,284
2	3,95	„ „	225	230	6,6	0,008	0,90	2,27	0,260	0,262
3	3,5	„ „	215	245	10	0,013	0,13	2,10	0,138	0,312
4	3,5	„ „	230	250	20	0,027	0,80	2,45	0,166	0,336
5	4,15	„ „	220	225	26,6	0,031	0,39	0,66	0,178	0,356
6	3,7	„ „	230	235	26,6	0,035	—	0,90	0,122	0,292
7	3,7	„ „	230	225	40	0,055	—	1,11	0,172	0,264
8	3,2	„ „	223	265	80	0,105	0,46	3,24	0,156	0,228
9	5,1	nur NaCl	250	230	20	0,026	0,44	0,34	0,224	0,252
10	3,25	„ „	220	235	40	0,058	1,71	1,58	0,178	0,228
11	4,1	„ „	195	235	80	0,081	2,50	2,41	0,202	0,196
12	5,9	„ „	250	210	106	0,107	4,72	4,94	0,198	0,254

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Veritol keinerlei glykogenmobilisierende Eigenschaften hat, selbst bei reiner Kochsalzinfusion wirkt es nicht herabsetzend auf den Glykogengehalt der Leber.

Suprifen.

Nach den Angaben der I. G. Farben ist Suprifen ein Kreislaufstimulans von großer Dosierungsbreite. Dies Präparat ist ein aromatischer Aminoalkohol, der sich leicht in Wasser mit neutraler Reaktion löst. Es hat eine ausgesprochen fördernde Wirkung auf das Herz, die schon bei einer Verdünnung 1:1000000 eintritt und noch bei 1:1000 anhält und etwa 2 Stunden dauert. Eine Blutdruckerhöhung tritt beim Hunde schon bei 0,05 mg/kg i. v. auf. Größere Dosen haben nur eine mäßige Steigerung des Blutdruckes zur Folge, so z. B. bei der 400fachen Dosis des oben angegebenen Schwellenwertes von 20 mg/kg i. v. Eine Ueberlastung des Herzens läßt sich hierdurch mit Sicherheit im Gegensatz zum Adrenalin vermeiden. Die Toxidität ist gering: 70 mg/kg i. v. werden vom Kaninchen noch ohne Folgen vertragen. Neben der erwähnten günstigen Beeinflussung des Herzens tritt als Hauptwirkung eine starke Tonisierung der Gefäße auf. Dadurch ergibt sich am Gesamtkreislauf eine starke Kreislaufförderung unter langanhaltendem Blutdruckanstieg. Die Hauptindikation ist demnach der Kreislaufkollaps, die postoperative Blutdrucksenkung und Thromboseverhütung.

Die erschlafften peripheren Gefäße werden durch Suprifen verengt und das in der Peripherie versackte Blut dem Herzen zugeführt. Das Suprifen soll hauptsächlich subkutan oder intramuskulär zu 10—20 mg gegeben werden. Per os gibt man 100 mg mehrmals nach Bedarf.

Fasching (18) stellte Versuche über Kreislaufmittel an Menschen an und fand nach dem Einspritzen von 1 ccm Suprifen (wahrscheinlich 10 mg s. c. oder i. m.), daß die Atmung ruhiger und tiefer und der Puls deutlich voller wurde, der systolische Wert des Blutdruckes stieg für eine halbe Stunde um 20 mm Hg, während sich der diastolische um 5—10 mm Hg senkte. Es trat also eine Vergrößerung der Druckamplitude ein. Die Leukozytenzahl war inkonstant, doch überwog deren Abfall. Im übrigen klingen seine Ergebnisse z. T. etwas unwahrscheinlich. Der Blutzucker nahm um 30—50 mg% ab. Fasching stellt fest, daß das Suprifen ebenso wie das Sympatol den Nachteil einer Blutzuckersenkung habe, „die vor allem bei Dauergabe, also in Dauerinfusionen usw. evtl. zu einer Glykogenverarmung führen könne, wenn kein Traubenzucker gleichzeitig gegeben würde."

Eigene Versuche.

In zwei Versuchsreihen (siehe Tabelle 3) wurde das Verhalten des Suprifens auf das Leberglykogen untersucht. In der ersten wurde der Tropfinfusion neben der physiologischen Kochsalzlösung eine gleiche Menge einer 5% Traubenzuckerlösung zugesetzt. Es trat bei allen 6 Versuchen vermehrt Glykogen in der Leber auf, besonders die ersten zeigen eine beachtliche Glykogenspeicherung, die 1—2% beträgt. In Versuch 5 und 6 finden wir keine erhebliche Zunahme. Dies ist wohl auf die höchste Dosierung des Suprifen zurückzuführen. Immerhin findet in Versuch 6 noch eine deutliche, wenn auch geringe Zunahme statt. In der zweiten Versuchsreihe, Versuch 7—12, wurde nur Kochsalzlösung infundiert unter Zusatz von Suprifen.

Tabelle 3.

Versuch Nr.	Tiergewicht kg	Intravenöse Tropfinfusion NaCl 0,9% Traubenzucker 5% Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit Min.	Suprifendosis mg in 200 ccm	mg/kg /Min.	Leberglykogen v. Inf. %	n. Inf. %	Blutzucker v. Inf. %	v. Inf. %
1	3,05	NaCl-Trz.	212	212	3,05	0,005	0,46	2,63	0,132	0,236
2	3,6	„ „	235	215	34	0,052	0,34	1,59	0,188	0,348
3	3,7	„ „	250	235	74	0,107	0,12	0,78	0,138	0,318
4	4,4	„ „	180	160	100	0,127	2,74	3,68	0,128	0,354
5	3,45	„ „	225	215	106	0,161	0,26	0,31	0,130	0,384
6	3,55	„ „	195	215	166	0,212	0,10	0,32	0,098	0,254
7	3,6	nur NaCl	200	205	40	0,057	—	0,87	0,148	0,170
8	2,85	„ „	160	220	60	0,077	1,16	1,89	0,140	0,162
9	4,05	„ „	185	213	80	0,086	0,40	0,81	0,108	0,162
10	3,85	„ „	205	195	64	0,087	0,49	1,37	0,200	0,172
11	3,6	„ „	165	180	80	0,102	0,20	0,19	0,152	0,162
12	2,7	„ „	150	205	80	0,108	1,28	0,58	0,204	0,180

In Versuch 7—10 tritt noch eine Glykogenspeicherung ein, während sie bei 11 ausbleibt und bei 12 sogar rückgängig gemacht wird.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß das Suprifen keine glykogenmobilisierenden Eigenschaften hat und bei einer Kochsalztraubenzuckerinfusion die Glykogensynthese nicht verhindert.

Versuchspräparat Nr. 2020 der Ciba.

Präparat 2020 ist ein Trimethoxybenzyl-imidazoldihydridhydrochlorid und bildet weiße in Wasser leicht lösliche Kristalle (39). Die Hauptwirkung ist eine blutdrucksteigernde, die derjenigen des Adrenalins und des Ephedrins ähnlich ist, sie in der Dauer aber wesentlich übertrifft. Die letalen Gaben werden für das Kaninchen mit 50 mg/kg i. v. angegeben und bewirken Zuckungen und Krämpfe, bis durch zentrale Lähmung der Tod eintritt. Die Wirksamkeit am Herzen ist eine geringe, während die Atmung für längere Zeit beschleunigt ist. Die Wirkung des Präparats auf die glatte Muskulatur zeigt sich in der Hemmung des Kaninchendarmes und Erregung des Kaninchenuterus. Durch folgende kleinste Gaben tritt bei Kaninchen erstmalig eine Blutdruckwirkung auf, die bei

0,001	mg/kg	intravenös	1/4 Stunde
0,5	mg/kg	subkutan	1 „
1,0	mg/kg	per os	3 Stunden
0,5	mg/kg	per rektum	2 „

anhält.

Das Präparat soll besonders auf den mittleren Blutdruck einwirken. Schon bei einer Verdünnung von 1:100 000 tritt am isolierten Gefäßpräparat eine starke Gefäßverengerung ein. Die Lösungen des Präparates bewirken schon von 0,5% an eine starke Erweiterung der Pupille. Da Ergotamin keine Umkehr der Wirkung hervorruft, wird angenommen, daß der mutmaßliche Angriffspunkt des Präparates 2020 ein anderer ist als der des Adrenalins, das Mittel steht also dem Ephedrin näher. Werden 0,1 mg/kg Präparat 2020 und 0,5 mg/kg Atropin gemischt und intravenös dem Kaninchen verabreicht, so heben sie sich vollkommen auf, sodaß keinerlei Wirkung auftritt.

Zusammenfassend kann gesagt werden, „daß das Präparat 2020 eine sehr stark ausgesprochene Blutdruckwirkung besitzt, die wesentlich stärker, regelmäßiger und anhaltender ist, als diejenige von Ephedrin. Dabei sind die schädigenden Wirkungen auf die lebenswichtigen Funktionen ‚wie Herz und Atmung, nur gering.“ Aus diesen Angaben ergeben sich als Indikation alle Fälle des Kollapses und des Versagens der Gefäße.

Eigene Versuche.

Das Präparat 2020 wurde auf seine Wirkung auf das Leberglykogen durch Zusatz zu einer Infusion geprüft. Diese Infusion bestand zu gleichen Teilen aus physiologischer Kochsalzlösung und 5% Traubenzuckerlösung, die gewählten Dosen des Präparates lie-

gen beträchtlich über den Minimaldosen. Sie sind z. T. mit 0,197 mg/kg/min rund 200 mal größer als die für i. v. angegebenen Werte.

Tabelle 4.

Versuch Nr.	Tiergewicht kg	Intravenöse Tropfinfusion NaCl 0,9% Traubenzucker 5% Flüssigkeit	Menge ccm	Zeit Min.	2020-Dosis mg in 200 ccm	mg/kg /Min.	Leberglykogen v. Inf. %	Leberglykogen v. Inf. %	Blutzucker v. Inf. %	Blutzucker v. Inf. %
1	3,5	NaCl-Trz.	180	225	17,5	0,02	0,30	2,58	0,136	0,158
2	3,7	„ „	180	200	37	0,045	0,95	1,41	0,152	0,370
3	3,55	„ „	205	234	140	0,173	0,07	2,30	0,150	0,290
4	3,25	nur NaCl	230	219	16	0,026	1,11	0,93	0,126	0,146
5	3,35	„ „	240	244	134	0,197	1,05	1,60	0,172	0,192

Die Versuchsreihe (s. Tabelle 4) zeigt ausnahmslos eine Glykogenspeicherung selbst bei dieser hohen Dosierung. In zwei Kontrollversuchen (Nr. 4 und Nr. 5) wurde zur Infusion nur physiologische Kochsalzlösung verwandt. In dem einen fiel das Glykogen ganz unwesentlich ab, in dem andern nahm es deutlich zu.

Diese Versuche zeigen, daß das Präparat 2020 eine Glykogenspeicherung nicht verhindert.

Blutdruckversuche.

Versuchsanordnung: Die Versuchskaninchen wurden wie in den Glykogenversuchen mit 120 mg/kg Amytal narkotisiert. Zur Kontrolle wurde auch bei einigen Versuchen mit 1 g/kg Urethan die Narkose ausgeführt. Das Tier wurde in Rückenlage gefesselt, die A. carotis am Halse freigelegt und in diese eine birnenförmige Kanüle endständig eingebunden. Zur Verhinderung der Gerinnung wurde die Innenfläche der Kanüle mit einer Paraffinschicht ausgekleidet und der Hohlraum mit einer 3,6% Natriumcitratlösung angefüllt. An diese Kanüle war ein Drucksystem angeschlossen, das mit flüssigem Paraffin angefüllt, in dem einen Schenkel zur Druckerhaltung etwa 1 m hoch stand und in dem anderen bis zur Quecksilbersäule des Manometers führte. Von hier wurde die Druckveränderung durch den Schreiber eines Hebelarmes auf das rotierende Kymographionpapier aufgeschrieben, das für eine fortlaufende Versuchsdauer von 4 Stunden ausreichte. Dann wurde genau so wie bei den Leberglykogenversuchen eine Dauertropfinfusion mit Kochsalz- und Traubenzuckerlösung in die V. femoralis des Tieres eingelegt. Hatte sich das Tier beruhigt, so wurden die Mittel durch den möglichst nah an der Vene anpunktierten Gummischlauch der Infusion in die Blutbahn gebracht.

Untersuchte Mittel: Um für die Blutdruckuntersuchungen mit Präparat 2020 und Suprifen Vergleichsmöglichkeiten mit bereits bekannten Mitteln zu haben, wurden das Suprarenin und Sympatol mit in die Untersuchungen einbezogen.

Tabelle 5.

Präparat	Einzeldosen				Das Präparat als Infusionszusatz	
	Kleinste wirksame Dosis in mg pro kg	Deutlich meßbare Zunahme der Wirkung			a) in mg auf 200 ccm b) in mg/kg/min	Systolischer Blutdruck in mm Hg
		Dosen in mg pro kg	Systolischer Blutdruck mm Hg	Zeitdauer in Minuten		
Suprarenin	0,00008	0,0005	73 → 97 = 24	1½	a) 1 mg b) 0,00167 mg/kg/min	in 8 Minuten von 100 auf 125
Sympatol	0,06	0,12	83 → 100 = 17	1½	a) 200 mg b) 0,3 mg/kg/min	in 20 Minuten von 90 auf 106
Präparat 2020	0,02	0,1	127 → 142 = 15	1½	A) a) 50 mg b) 0,0634 mg/kg/min B) a) 5 mg b) 0,00634 mg/kg/min	von 114 auf 120 keine Wirkung
Suprifen	0,06	0,25	98 → 108 = 10	2	a) 48 mg b) 0,0775 mg/kg/min	keine Wirkung

In der ersten Spalte der Tabelle 5 sind die kleinsten wirksamen Dosen angegeben, wie sie bei gleichzeitiger Infusion von Traubenzucker- und Kochsalzlösung beobachtet wurden. In der nächsten sind die Dosen angegeben, die zuerst eine deutlich meßbare Blutdruckerhöhung bewirken. Die dritte Spalte gibt an, welche Mengen des Mittels der Dauerinfusion zugesetzt wurden.

Schriftenverzeichnis.

1. Agren, Gumar, Wilander und Jarpes: Biochem. J. 25, 777 (1931).
2. Althausen: Annal. int. Med. 6, 193 (1932).
3. Anderson M. D. und Anderson A. B.: Ergebnisse der Physiologie 29, 374.
4. Baumann: Archiv f. Klin. Chir. 168, 461 (1936) und 189, 347 (1937).
5. Behrens: Centralblatt f. Chir. 64, 12 (1937).
6. v. Bergmann: In Funktionelle Pathologie: 2. Aufl. 1936.
7. Bickel und Nigmann: Biochem. Z. 210, 443 (1929).
8. Biehler: Literatur der Knoll A. G.
9. Blank: M. med. W. 67, 1032 (1932).
10. Bollmann: Chem. Zentralblatt 1926, S. 2494.
11. v. Brackel: Volkmanns Sammlung klin. Vorträge 674, (1913).
12. Buscher: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Suprarenin und Sympatol auf das Leberglykogen. Inaug. Diss. Marburg 1937.
13. Büdingen: Arch. klin. Med. 114, 534 (1914).
14. Bürger und Kohl: Naunyn-S. Arch. 178, 269 (1935).
15. Cori: Ronas Berichte 75, 571.
16. Cramer: Z. f. Biol. 24, 82 (1888).
17. Evans, Tsai und Young: J. of Physiol. 73, 67 (1931). 71, 25 (1931).
18. Fasching: Z. exp. Med. 100, 386 (1937).
19. Filippi de: Z. f. Biol. 50, 38 und 49, 511 (1907).
20. Fischler: Physiologie und Pathologie der Leber 2. Aufl. 1925.
21. Fischler: M. med. W. 1928, S. 1528.
22. Fischler und Hirsch: Arch. f. exp. Path. 127, 287 (1928).
23. Forsgren: Kli. Wo. 1932, S. 1492.
24. Forst: Arch. exp. Path. 128, 1 (1928).
25. Frank und Wagner: Insulintherapie, Leipzig 1931.
26. Frank und Isaak: Arch. f. exp. Path. 64, 34 (1911).
27. Gaßmann: Z. exp. Med. 88 (1934).
28. Gömöri: Naunyn-S. Arch. 165, 376 (1932).
    „ Naunyn-S. Arch. 175, 17 (1934).
29. Grevenstuk und Laqueur: Biochem. Z. 163, 395.
30. Große-Brockhoff und Kaldenberg: Kli. Wo. 1937, S. 948.
31. Grube: Pflügers Arch. 107, 483 (1905).
32. „ „ „ 139, 428 (1911).
33. Habbe: Z. f. Geburtshilfe 108, 325 (1934).
34. Henschen: Arch. klin. Chir. 173, 488 (1932).
35. Kochmann: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie III, 1464 (1927).
36. Külz: Z. f. Biol. 24, 82 (1886).
37. Kumani; Ronas Berichte 78, 600.

38. Lepehne: Neue D. Klinik 6, 8 (1930).
39. Literatur der Ciba A. G.
40. Macleod und Pearce: Amer. J. Physiol. 27, 341 (1910).
41. Meyer, E.: Z. klin. Med. 102, 343 (1926).
42. Möllerström: Ronas Berichte 78, 13.
43. Murphey und Young: Journal of Physiol. 76, 396 (1932).
44. Nishi: Arch. exp. Path. 62, 176 (1910).
45. Osselmann: Untersuchungen zur Wirkung von Cardiazol anf den Glykogengehalt der Leber bei intravenöser Dauertropfinfusion. Inaug. Diss. Marburg 1937.
46. Paul: Wirkungsweise des Sympatols auf den intermediären Kohlehydratstoffwechsel bei peroraler und subkutaner Darreichung. Inaug. Diss. Marburg 1937.
47. Pribram: Med. Wo. 1929, S. 1802.
48. Regelsberger: Kli. Wo. 1935, S. 113.
49. Reid, Ch.: J. of Physiol. 84, 5 (1935).
50. „ „ 84, 40 (1935).
51. Rein: Kli. Wo. 1937, S. 701.
52. Richter: Med. Kl. 1924 Nr. 40.
53. „ Verhandlungen der Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten 1925, 365.
54. Robbers: M. med. W. 1937, S. 21.
55. Roger: Action des foies sur les poisons. Paris 1887.
56. „ Maly-Thier' Chemie 16, 293 (1887).
57. „ Presse méd. Jg. 30, 145 (1922).
58. Sato: Ronas Berichte 40, 305.
59. Scheiff: Pflügers Arch. 226, 480 (1931).
60. Schneider: Kli. Wo. 1937, S. 736.
61. Schöndorff und Grebe: Pflügers Arch. 138, 525 (1911).
62. Schöndorff: Arch. f. ges. Physiol. 99, 191 (1903).
63. Seegen und Kratschmer: Pflügers Arch. 22, 214 (1880).
64. Simonovits: Biochem. Z. 1933, S. 265.
65. Schwab: Z. ges. exp. Med. 67, 513 (1929).
66. Starlinger: Z. f. exp. Path. 47, 406 (1925).
67. Suckrow: Inaug. Diss. Gießen 1910.
68. Treupel und Rehorn: D. med. W. 1920 Nr. 19.
69. Umber: D. med. W. 1919, S. 540.
70. Umber: Kli. Wo. 1922, S. 1585.
71. Vendég: Pflügers Arch. 235, 674 (1935).
72. v. Wittich: Zbl. f. d. med. Wiss. 8, 113 (1875).
73. Zimmer: D. med. M. 48, 470 (1922).

Abkürzungen:

Ronas Berichte: Berichte über die gesamte Physiologie. Herausgegeben von Prof. Dr. P. Rona-Berlin.

Lebenslauf.

Als Sohn des Missionars Friedrich Brinkschmidt und seiner Ehefrau Anna, geb. Neumann, wurde ich am 12. 7. 1910 in Si Torang auf Sumatra geboren. Im Oktober 1920 kam ich nach Deutschland. Ich besuchte die Gymnasien in Gütersloh, Lemgo und Herford und bestand im Frühjahr 1931 an dem Elberfelder Gymnasium mit Realgymnasium die Reifeprüfung. Darauf arbeitete ich an verschiedenen Stellen praktisch und begann mein Medizinstudium im S. S. 1932 in Marburg. Vom folgenden W. S. 1932/33 bis zum S. S. 1934 studierte ich in Tübingen und bestand hier im Juli 1934 die ärztliche Vorprüfung. Vom 1. 10. 1934 bis zum 12. 10. 1935 unterbrach ich mein Studium und diente 1 Jahr freiwillig bei dem Marburger Bataillon des I. R. „Gießen". Hierauf setzte ich in den folgenden 5 Semestern an der Marburger Universität meine Studien fort und bestand am 23. 6. 1938 das medizinische Staatsexamen.

Meine akademischen Lehrer waren:

In Marburg:
Claussen, Grüneisen, Meerwein, Nauck.

In Tübingen:
Geiger, Harms, Heidenhain, Knoop, Kohlrausch, Lehmann, Oertel.

In Marburg:
Baur †, Baumann, Becher, Gremels, Grüter, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Löbell, Mauz, Neumann, Pfannenstiel, Ruete, Schwenkenbecher, Schrader, Uffenorde, Versé, Wiskott.